

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Plendil und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Felodipin ist ein Kalziumkanalblocker (Kalziumantagonist) vom Dihydropyridin-Typ und für die Kontrolle von Hypertonie sowie in vielen Ländern für die Behandlung von stabiler Angina pectoris angezeigt.

Plendil wurde ursprünglich am 16. März 1987 in Dänemark als Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung für das Inverkehrbringen zugelassen. Diese Formulierung war bis zum Jahr 1994 erhältlich; allerdings wurde sie nur in Australien in den Verkehr gebracht. Heute ist Plendil weltweit zur oralen Verabreichung als Retardtablette erhältlich (außer in Japan; dort ist eine weitere Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf dem Markt erhältlich). In Europa wurde die Retardtablette erstmals im Dezember 1987 zugelassen und zum ersten Mal in Dänemark im Jahr 1988 in den Verkehr gebracht. Die Retardtablette ist in drei Tablettenstärken, nämlich 2,5 mg, 5 mg und 10 mg, erhältlich.

Plendil wurde mittels nationaler Verfahren in den folgenden Ländern des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) zugelassen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.

Es wurden drei europaweite Verfahren abgeschlossen, woraufhin Formulierungen für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von Plendil vereinbart wurden:

- UK/W/002/pdWS/001 Artikel 45 Paediatric Worksharing, fertiggestellt am 15. Oktober 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR; 1. Januar 2007 bis 31. Dezember 2009), fertiggestellt am 20. Oktober 2011 mit vereinbartem grundlegendem Sicherheitsprofil (*Core Safety Profile*, CSP).
- SK/H/PSUR/0006/002, regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR; 1. Januar 2010 bis 31. Dezember 2012), fertiggestellt am 4. Dezember 2013, in dem keine Änderungen an der Produktinformation vorgeschlagen wurden.

Aufgrund der unterschiedlichen nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten über die Zulassung von Plendil und zugehörigen Bezeichnungen wurden diese Produkte in die Liste der Arzneimittel für die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen; dies erfolgte auf Aufforderung der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh). Die Europäische Kommission setzte das Sekretariat der Europäischen Arzneimittel-Agentur/Ausschuss für Humanarzneimittel (EMA/CHMP) über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten Produktinformationen (PI) für die oben genannten Arzneimittel zu beheben und sie so innerhalb der Europäischen Union zu harmonisieren. Ein Treffen im Vorfeld der Befassung zwischen der EMA und dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) wurde am 14. Oktober 2013 abgehalten. Der CHMP richtete eine Liste von Fragen an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, in der die

Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, in denen Abweichungen bestanden, aufgezeigt wurden.

Im Folgenden sind die Hauptpunkte, die zum Zwecke der Harmonisierung der verschiedenen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erörtert wurden, zusammengefasst.

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Plendil ist angezeigt bei

- Hypertonie;
- stabiler Angina pectoris.

Der Wortlaut für Bluthochdruck wich in allen EU-Mitgliedstaaten voneinander ab. Der CHMP befürwortete den Vorschlag des MAH, „Hypertonie“ als Bezeichnung für diese Indikation zu verwenden.

Für die Indikation „stabile Angina pectoris“ lagen mehrere Abweichungen vor. Die verschiedenen Mitgliedstaaten hatten bis dahin folgende Bezeichnungen verwendet: „stabile Angina pectoris und vasospastische Angina (Variante der Prinzmetal-Angina)“, „Prophylaxe von Angina pectoris (stabile und vasospastische Formen)“, „Angina pectoris“ sowie „stabile Belastungs-Angina pectoris; Plendil kann als Monotherapie verabreicht oder mit einem Betablocker kombiniert werden. Plendil kann außerdem zur Behandlung von vasospastischer (Prinzmetal-)Angina verwendet werden“. Der MAH schlug vor, die Indikation „vasospastische Angina“ nicht in die harmonisierte SmPC aufzunehmen. Der CHMP bat den MAH um eine weitere gemeinsame Erörterung der Gesamtheit der verfügbaren Daten zu Felodipin und Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern, um die Indikation der vasospastischen Angina zu stützen, da Kalziumkanalblocker derzeit eine wichtige Stellung für diese Indikation einnehmen. Die Ergebnisse der zu Felodipin in Zusammenhang mit vasospastischer Angina durchgeführten Studien zeigen eine Wirkung bei dieser Erkrankung, da sich die Angina-Symptome bessern und Senkungen bzw. Ausbleiben der vorübergehenden ST-Streckenhebungen bei Hyperventilation oder systemischer Ergonovinprovokation zu beobachten sind. Abgesehen von den erwähnten Studien konnten jedoch keine weiteren aussagekräftigen Publikationen ausfindig gemacht werden, was die Gesamtheit der Berichte über die Anwendung von Felodipin bei vasospastischer Angina auf ca. 30 Patienten begrenzt. Die Gesamtheit der berichteten Erfahrungen bei der Anwendung von Felodipin bei vasospastischer Angina pectoris sowie die gesammelten Informationen zur Unbedenklichkeit sind zu begrenzt, um ein zuverlässiges Nutzen-Risiko-Verhältnis zu definieren. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit, die sich im Speziellen auf Felodipin in dieser Indikation beziehen, sind äußerst knapp und der MAH hat die Übertragbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse auf andere Dihydropyridine in dieser Indikation nicht erörtert. Dementsprechend stimmt der CHMP dem MAH zu, dass, obwohl die Indikation „vasospastische Angina“ eine Erkrankung ist, für die die aktuellen klinischen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie die Anwendung von Kalziumkanalblockern wie Felodipin als Therapie der ersten Wahl empfehlen, eine Indikation für vasospastische Angina pectoris nicht gerechtfertigt werden kann.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Abschnitt 4.2 wich zwischen den Mitgliedstaaten voneinander ab. Die Abweichungen waren auf Unterschiede bei der Indikation und der Empfehlung für die Tageshöchstdosis sowie für das Heruntertitrieren zurückzuführen. Es bestanden zudem Abweichungen in Bezug auf die Empfehlungen für besondere Populationen, nämlich ältere Menschen, Kinder und Jugendliche,

Personen mit beeinträchtigter Nieren- und Leberfunktion sowie für die Verabreichung zusammen mit/ohne Nahrungsmittel.

Der CHMP befürwortet den Vorschlag des MAH, den CSP-Text als harmonisierten Text zu übernehmen und Inhalte, die nicht im beschriebenen Dokument enthalten sind, zu löschen.

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

In Abschnitt 4.3 der SmPC wurden Abweichungen festgestellt.

Der CHMP bat den MAH, zu folgenden Gegenanzeigen Stellung zu nehmen: Schlaganfall innerhalb der vorangegangenen sechs Monate, hypertrophe Kardiomyopathie, atrioventrikulärer Block 2. und 3. Grades, schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min, Kreatinin > 1,8 mg/dl), schwere Leberfunktionsstörung/Leberzirrhose, stillende Frauen/Kinder im Säuglingsalter und Behandlung mit Kalziumkanalblockern.

Der CHMP akzeptierte den Vorschlag des MAH, folgende Gegenanzeigen als harmonisierten Text zu übernehmen: Schwangerschaft; Überempfindlichkeit gegen Felodipin oder „einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile“; dekompensierte Herzinsuffizienz anstatt, wie zuvor, nicht kompensierte Herzinsuffizienz; akuter Myokardinfarkt; instabile Angina pectoris; hämodynamisch signifikante Herzklappenobstruktion und dynamische Obstruktion der Herzauswurfleistung.

Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Abschnitt 4.4 der SmPC wurden Abweichungen festgestellt. In einigen Mitgliedstaaten fehlte Text vom CSP und in einigen unterschied sich der Text.

In Anbetracht der Tatsache, dass Gingivahyperplasie (Zahnfleischwucherungen) eine bekannte Nebenwirkung der Behandlung mit Felodipin ist und dieser durch gute Mundhygiene vorgebeugt werden kann, befürwortete der CHMP den Vorschlag des MAH, den Warnhinweis „leichte Gingivahyperplasie wurde bei Patienten mit starker Gingivitis/Periodontitis beobachtet“ in Abschnitt 4.4 der harmonisierten EU-SmPC für Plendil aufzunehmen.

Auf die Anwendung in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren wird in den Abschnitten 4.5 und 5.2 des Vorschlags des MAH für eine harmonisierte EU-SmPC für Plendil sachgerechter eingegangen. Der CHMP hält es daher für notwendig, folgenden Text in Abschnitt 4.4 aufzunehmen, einschließlich eines Verweises auf Abschnitt 4.5:

„Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die als starke Induktoren oder Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 wirken, führt zu stark verringerten bzw. erhöhten Felodipin-Plasmaspiegeln. Derartige Kombinationen sollten daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).“

Außerdem wurde der Warnhinweis, dass „die Wirksamkeit und Sicherheit von Felodipin bei der Behandlung von hypertensiven Notfällen nicht untersucht wurde“, angesichts der fehlenden Erfahrungen mit Felodipin bei hypertensiven Notfällen aufgenommen, und um der Produktinformation von Amlodipin zu entsprechen, erachten die Berichterstatter es als notwendig, den Warnhinweis wie in der Liste der ausstehenden Fragen (*List of Outstanding Issues*, LoOI) vorgeschlagen aufzunehmen.

Abschließend bat der CHMP den MAH, einen Warnhinweis bezüglich Rizinusöl aufzunehmen. Die Informationen zu Rizinusöl werden in Abschnitt 2 und Abschnitt 6 des vorgeschlagenen harmonisierten SmPC-Wortlauts aufgeführt und der MAH ist der Ansicht, dass Rizinusöl als Bestandteil von Plendil-Tabletten in zu geringen Mengen vorkommt, um eine Wirkung zu zeigen, es sei denn, es liegt eine Überempfindlichkeit vor; Überempfindlichkeit gegen einen

der Bestandteile des Produkts ist ohnehin eine Gegenanzeige. Der MAH stimmte zu und nahm den Hinweis auf, dass „Plendil Rizinusöl enthält, das zu Magenverstimmung und Durchfall führen kann“.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Abschnitt 4.5 schlug der MAH vor, den Wortlaut aus dem CSP zu verwenden, wobei gemäß Stammdatenblatt (*core data sheet*, CDS) eine Ergänzung und eine Löschung vorgenommen werden müssten. Der Wortlaut für diesen Abschnitt wich unter allen EU-SmPC voneinander ab. Der CHMP bat den MAH, Stellungnahmen zu Wechselwirkungen, die zu einer erhöhten Felodipin-Plasmakonzentration führen, sowie zu Wechselwirkungen, die zu einer verringerten Felodipin-Plasmakonzentration führen, aufzunehmen. Entsprechende Änderungen wurden beschlossen.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Beim Wortlaut in Abschnitt 4.6 lag eine Abweichung vor.

Der MAH legte dem CHMP die Begründung dafür vor, weshalb der Hinweis „Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben Hinweise auf eine Fetotoxizität“ nicht in die harmonisierte EU-SmPC für Plendil aufgenommen werden sollte. Die Ergebnisse der Reproduktionsstudien ergaben keine Belege für eine direkte Fetotoxizität. Der MAH argumentiert, dass die Beobachtungen in Bezug auf die Entwicklung des Fötus bei Kaninchen sowie den verlängerten Geburtsverlauf bei Ratten auf die pharmakologische Wirkung von Felodipin zurückzuführen sind. Der MAH willigte ein, folgenden Hinweis aufzunehmen: *„In nicht klinischen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden Auswirkungen auf die Entwicklung des Fötus beobachtet, von denen angenommen wird, dass sie auf die pharmakologische Wirkung von Felodipin zurückzuführen sind.“*

Schwangerschaft

Bezüglich des Satzes *„Vor Beginn einer Behandlung mit Felodipin muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden bzw. es sollten geeignete Verhütungsmethoden angewendet werden, um einer Schwangerschaft vorzubeugen“* hat die Sicherheitsüberwachung des MAH für Plendil keine exzessiven oder erhöhten Nebenwirkungen bezüglich Fruchtbarkeit oder Schwangerschaft festgestellt. Darüber hinaus wird der Embryo während der ersten Schwangerschaftswochen über den Dottersack ernährt und ist nicht dem durch die werdende Mutter eingenommenen Felodipin ausgesetzt. Am Ende dieser Zeit bemerken Schwangere für gewöhnlich, dass sie schwanger sind. Es ist davon auszugehen, dass die Patientin darüber informiert wurde, dass in diesem Fall medizinische Hilfe zu suchen ist, und dass alle Therapieaspekte in Erwägung gezogen werden, einschließlich Maßnahmen zum Absetzen der Behandlung mit Felodipin. Der CHMP befürwortete die Argumentation des MAH, dass der Warnhinweis *„Vor Beginn einer Behandlung mit Felodipin muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden bzw. es sollten geeignete Verhütungsmethoden angewendet werden, um einer Schwangerschaft vorzubeugen“* nicht in Abschnitt 4.6 der harmonisierten EU-SmPC für Plendil für aufzunehmen ist.

Die endgültig vereinbarte Formulierung lautete: *„Felodipin sollte nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden. In nicht klinischen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden Auswirkungen auf die Entwicklung des Fötus beobachtet, von denen angenommen wird, dass sie auf die pharmakologische Wirkung von Felodipin zurückzuführen sind.“*

Stillzeit

Der ursprüngliche Vorschlag des MAH für den EU-weit harmonisierten Wortlaut bezüglich des Stillens lautete: *„Felodipin ist in Muttermilch nachweisbar. Eine Auswirkung auf das Kind ist jedoch unwahrscheinlich, wenn es von der stillenden Mutter in therapeutischen Dosen eingenommen wird.“* Der CHMP bat den MAH, diesen Satz zu konkretisieren bzw. im Falle von fehlenden Daten den Hinweis hinzuzufügen, dass während der Behandlung mit Felodipin aufgrund fehlender Daten das Stillen nicht empfohlen wird. Der MAH formulierte den Wortlaut gemäß der Anforderung des CHMP wie folgt um:

„Felodipin wurde in Muttermilch nachgewiesen, und aufgrund unzureichender Daten über die potenziellen Auswirkungen auf den Säugling wird eine Behandlung während der Stillzeit nicht empfohlen.“

Fertilität

Die folgende Formulierung wurde vereinbart:

Es liegen derzeit keine Daten über die Auswirkungen von Felodipin auf die Fertilität von Patienten vor. In einer nicht klinischen Reproduktionsstudie an Ratten (siehe Abschnitt 5.3) wurden zwar Auswirkungen auf die Entwicklung des Fötus, jedoch bei annähernd therapeutischen Dosen keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Abschnitt 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der CHMP schlug einen alternativen Wortlaut vor, der für diesen Abschnitt der harmonisierten SmPC von Amlodipin entspricht: *„Felodipin kann leichte oder mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Felodipin einnehmen, unter Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel oder Ermüdung leiden, kann die Reaktionsfähigkeit eingeschränkt sein. Besonders zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten.“*

Der MAH stimmte dem oben vorgeschlagenen Wortlaut zu.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Beim Wortlaut in Abschnitt 4.8 lag eine Abweichung vor. Der Vorschlag für die harmonisierte EU-SmPC basiert auf dem CSP aus dem Jahr 2011 und dem CDS vom Oktober 2012. Die Änderungen beziehen sich auf die Löschung unnötiger und veralteter Formulierungen, das Tabellenformat und die Ergänzung von Hypotonie als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW).

Der MAH begründete die Löschung von UAW, indem er mithilfe der empirischen Bayes-Methoden zur Datenextraktion Unverhältnismäßigkeitspunktwerte aus der globalen Sicherheitsdatenbank des MAH errechnete. Mit dieser Methode ergibt sich das geometrische Mittel nach empirischer Bayes-Methode (*Empirical Bayesian Geometric Mean*; EBGM) mit einem 90 %-Konfidenzintervall (EB05 bis EB95). Der MAH betrachtete einen EB05 > 1,8 als mögliches Anzeichen, d. h., es wird in Zusammenhang mit diesem Arzneimittel unverhältnismäßig oft über dieses Ereignis berichtet. Es wurden außerdem die Adverse Event Reporting System-(AERS-)Datenbank der FDA und die Vigibase-Datenbank der WHO durchsucht. Insgesamt erachtete der CHMP die Begründung für die Nichtaufnahme von unerwünschten Ereignissen, die nur in einem oder wenigen nationalen Texten auftreten, als akzeptabel.

Abschnitt 4.9 – Überdosierung

Der CHMP befürwortete den Vorschlag des MAH, Abschnitt 4.9 des CSP geringfügig abzuändern und ihn als den harmonisierten Text in den Mitgliedstaaten der EU einzuführen.

Der CHMP bat den MAH, Informationen bezüglich der Frage einzufügen, wann Magenspülungen durchgeführt werden sollten.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Der CHMP bat den MAH, den Text bezüglich der pharmakodynamischen Eigenschaften zu kürzen, da er Abschnitte enthielt, die nur begrenzt klinisch relevant oder gemäß der klinischen Evidenz als nicht begründet anzusehen sind. Der MAH stimmte zu, die vom CHMP vorgeschlagenen Abschnitte zu entfernen.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wortlaut in Abschnitt 5.2 wich zwischen den Mitgliedstaaten voneinander ab. In einigen Mitgliedstaaten fehlte ein Text bezüglich Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination. Der CHMP befürwortete die Ansicht des MAH, dass der CDS-Text mit gewissen Abänderungen übernommen werden sollte, da er auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Felodipin eingeht.

Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Der MAH schlug die Verwendung von Abschnitt 5.3 des CDS für den präklinischen Abschnitt der harmonisierten EU-SmPC für Felodipin vor, da der Text auf aktueller nicht klinischer Nomenklatur basiert. Der CHMP forderte einige zusätzliche Formulierungen an. Der MAH nahm die Informationen bezüglich der präklinischen Daten auf; der somit aufgenommene Text besagt, dass nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass die pharmakologischen Wirkungen für Menschen relevant sind.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Aufgrund der Beurteilung des Vorschlags und der Antworten des MAH für das Inverkehrbringen sowie der Erörterungen innerhalb des Ausschusses verabschiedete der CHMP die harmonisierten Sätze von Produktinformations-Dokumenten für Plendil und zugehörige Bezeichnungen.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Geltungsbereich der Befassung war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden basierend auf der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses beurteilt –

empfohl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Plendil und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.